



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（医学）
報告番号	乙第1855号
学位記番号	論 第1634号
氏 名	永井 琢人
授与年月日	平成 27 年 3 月 25 日
学位論文の題名	<p>Creatinine-based equations to estimate glomerular filtration rate in Japanese children aged between 2 and 11 years old with chronic kidney disease</p> <p>（慢性腎臓病に罹患している2歳から11歳までの日本人小児における糸球体濾過量のクレアチニンを用いた推算式）</p> <p>Clinical and Experimental Nephrology. Vol.17(6):877-881, 2013</p>
論文審査担当者	<p>主査： 安井 孝周</p> <p>副査： 大手 信之，齋藤 伸治</p>

論文内容の要旨

研究目的

血清クレアチニン (sCr) 値は、筋肉量を反映する一方で腎機能にも影響される物質である。よって筋肉量の少ない新生児ではより低い値を呈することが知られている。筋肉量は身長に依存しており、Schwartz は推算糸球体濾過量 (eGFR; ml/min/1.73m²) を、 $k \times \text{身長 (cm)} / \text{sCr}$ と報告した。k 値については、1 歳未満では早期産児で 0.33、満期産児で 0.45。2 歳から 12 歳までは 0.55、12 歳より上は女児で 0.55、男児で 0.70 とした。しかし、sCr は Jaffe 法で測定された時代であり、酵素法で測定する現在には当てはまらないものとなった。2009 年に Schwartz は、k 値を 0.413 としたものとシスタチン C、BUN、身長および酵素法で測定した sCr の重回帰式を報告している。これは 1 から 16 歳で利用できる。しかし、我々は新しい Schwartz の式は日本人小児に適応するのに疑問を生じた。アメリカ人と筋肉量が同等ではなく、更に 16 歳までとしたことにより思春期の影響を必ず受けると思われた。よって、日本人小児の慢性腎臓病 (CKD) において独自の推算式が必要であると思われたため横断的研究を行うこととなった。

研究方法

2008 年より 2011 年の間に小児 CKD の横断的研究に参加した患児 174 名 (男児 113 名、女児 61 名)、生後 1 か月より 18 歳までの児のデータを用いた。GFR の測定はイヌリンクリアランス (Cin) を使用し測定法は委員会にて標準化された手法にて行った。イヌリンは細胞外液濃度が 20mg/dl となるように初回 30 分で飽和させ、推算 GFR より持続投与速度を決定し血中濃度を維持する平衡状態となるよう設定した。1 時間毎のクリアランスを 2 回測定し、採尿に関しては 6 歳未満および神経因性膀胱の児に関しては膀胱留置カテーテルを挿入し検体を採取した。Cr およびイヌリンの測定は、全施設の全検体を SRL 株式会社にて一括で測定を行った。2 歳から 11 歳までの小児では sCr と身長が直線回帰することは過去に報告されているため、eGFR を $k \times \text{身長} / \text{sCr}$ の一次式で表現することとした。除外症例は、重度の閉塞性尿路奇形、感染症加療中、炎症性疾患、脱水症、筋疾患、心臓・肝臓・脾臓の臓器障害、妊娠もしくは妊娠の可能性のあるものとした。2 歳未満の児は生理的に GFR の低下が、12 歳以上の児は思春期による筋肉量増加率が高いため除外した。イヌリン投与速度と尿中イヌリン排泄速度は理論上等しくなるため、その比が 0.5 未満、1.5 より大きい症例は検査の精度が悪いと判断し除外した。更にイヌリンクリアランスが 150 ml/min/1.73m² を超える症例も除外した。Cin と身長/sCr の相関について単回帰分析を行い、統計処理は JMP8 にて行った。

研究結果

174 人中 2 歳未満および 12 歳以上を除いた 91 名を対象としたが、筋疾患 1 例、イヌリンの投与量と排泄量の比が 0.5 未満、1.5 より多い 13 例、Cin が 150ml/min/1.73m² 以上の 1 症例を除いた 76 例が最終的な解析対象となった。年齢中央値は 8 歳、身長中央値は 115.8cm、体重中央値は 21.3kg。sCr の中央値は 0.57mg/dl。平均 Cin と最大 Cin の中央値は、65.4 と 70.2ml/min/1.73m² であり採尿の問題が拭えない状況であったため本解析には最大 Cin を使用することとした。最大 Cin と身長／sCr の相関は、「最大 Cin = 0.342 × 身長(cm) / sCr(mg/dl) + 2.75」の単回帰となり相関係数 0.871、p 値 < 0.01 と強い正の相関関係が得られた。臨床的に簡便に活用できるように暗記できる平易な式とするため、「eGFR = 0.35 × 身長(cm) / sCr(mg/dl)」とした。本簡易式と単回帰式の相違を検討したところ、eGFR は -2.39 から 1.28 ml/min/1.73m² となり臨床的に許容できる範囲であった。

世界的には Schwartz の推算式が過去より汎用されていたが Jaffe 法で測定した sCr であり酵素法の測定が主体である現在には適応できなくなったため 2009 年に Schwartz らは酵素法での推算式を作成し k 値を 0.413 とした。この値は、我々の作成した 0.35 と比較して 18% 高い値であるが、Schwartz らは 16 歳までを対象に入れており思春期の筋肉量増加により相関係数が増大した可能性とアメリカ人と日本人の基本的な体格差を示している可能性が高いと思われる。

(1549 字)

論文審査の結果の要旨

血清クレアチニン (sCr) 値は、筋肉量を反映する一方で腎機能にも影響される物質である。筋肉量は身長に依存しており、Schwartz は推算糸球体濾過量 (eGFR; ml/min/1.73m^2) を、 $k \times \text{身長 (cm)} / \text{sCr}$ と報告した。k 値については、1 歳未満では早期産児で 0.33、満期産児で 0.45。2 歳から 12 歳までは 0.55、12 歳より上は女児で 0.55、男児で 0.70 としたが sCr は Jaffe 法で測定された時代であり酵素法で測定する現在には当てはまらないものとなった。2009 年に Schwartz は、k 値を 0.413 とした Bedside 式とシスタチン C、BUN、身長および酵素法で測定した sCr の重回帰式を報告したが、新しい Schwartz の式は日本人小児への適応に疑問が生じ日本人小児の慢性腎臓病 (CKD) において独自の推算式が必要であると思われるため横断的研究を行うこととなった。2008 年より 2011 年の間に小児 CKD の横断的研究に参加した患児 174 名、生後 1 か月より 18 歳までの児のデータを用いた。GFR の測定はイヌリンクリアランス (Cin) を使用し測定法は委員会にて標準化された手法にて行った。1 時間毎のクリアランスを 2 回測定し、採尿に関しては 6 歳未満および神経因性膀胱の児に関しては膀胱留置カテーテルを挿入し検体を採取した。2 歳未満の児は生理的に GFR の低下が、12 歳以上の児は思春期による筋肉量増加率が高いため除外した。イヌリン投与速度と尿中イヌリン排泄速度は理論上等しくなるため、その比が 0.5 未満、1.5 より大きい症例は除外した。更にイヌリンクリアランスが $150 \text{ ml/min/1.73m}^2$ を超える症例も除外した。Cin と身長/sCr の相関について単回帰分析を行った。以下に結果を示す。

174 人中 2 歳未満および 12 歳以上を除いた 91 名を対象としたが、筋疾患 1 例、イヌリンの投与量と排泄量の比が 0.5 未満、1.5 より大きい 13 例、Cin が $150 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 以上の 1 症例を除いた 76 例が最終的な解析対象となった。平均 Cin と最大 Cin の中央値は 65.4 と $70.2 \text{ ml/min/1.73m}^2$ であり採尿の問題が拭えない状況であったため本解析には最大 Cin を使用することとした。最大 Cin と身長/sCr の相関は、「 $\text{最大 Cin} = 0.342 \times \text{身長 (cm)} / \text{sCr (mg/dl)} + 2.75$ 」の単回帰となり相関係数 0.871, p 値 < 0.01 と有意な強い正の相関関係が得られた。臨床的に簡便に活用できるように暗記できる平易な式とするため、「 $\text{eGFR} = 0.35 \times \text{身長 (cm)} / \text{sCr (mg/dl)}$ 」としこれを日本人小児の bedside 法としての推算式と決定した。Schwartz の推算式が過去より汎用されていたが現在には適応できなくなったため 2009 年に酵素法での推算式を作成し k 値を 0.413 としたが、我々の作成した 0.35 と比較して 18% 高い値となった。Schwartz らは 16 歳までを対象に入れており思春期の筋肉量増加により相関係数が増大した可能性とアメリカ人と日本人の基本的な体格差を示している可能性が高いと思われた。

審査委員会では、主査 (安井孝周教授) より「Cr とイヌリンの物質としての相違について」、
「対象を 2 歳から 12 歳としているが時期の根拠について」など論文と方法と結果に関する 10 項目の質問、次に第一副査 (大手信之教授) より「推算式作成にあたり重回帰式と単回帰式を使用した場合の相違について」、「Cin が 150 以上について」「単回帰式の相関に関するばらつきの解釈について」など研究結果に関して 10 項目の質問があった。また指導教授である第二副査 (齋藤伸治教授) より「小児期の慢性腎臓病の治療や管理について」など主科目を中心に 3 項目の質問を行った。いずれの質問に対しても十分な回答が得られ、本論文について十分に理解するとともに、専攻分野 (小児医学) に関する知識を習得しているものと判断された。よって本論文の著者には博士 (医学) の学位を授与するに値すると判断した。

論文審査担当者 主査 安井 孝周 副査 大手 信之、齋藤 伸治